

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION  
(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark  
Office  
(Box PCT)  
Crystal Plaza 2  
Washington, DC 20231  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) <b>14 April 1999 (14.04.99)</b>
International application No. <b>PCT/DE98/01902</b>
International filing date (day/month/year) <b>03 July 1998 (03.07.98)</b>

Applicant's or agent's file reference  
**159-1 PCT**

Priority date (day/month/year)  
**04 July 1997 (04.07.97)**

<b>Applicant</b> <b>VAN GROENINGHEN, Johannes, Christianus</b>
---

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

**02 February 1999 (02.02.99)**

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

\_\_\_\_\_

2. The election  was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer  Diana Nissen  Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

VOSSIUS, Volker  
 Holbeinstraße 5  
 D-81679 München  
 ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 17 February 1999 (17.02.99)	
Applicant's or agent's file reference 159-1 PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/DE98/01902	International filing date (day/month/year) 03 July 1998 (03.07.98)

1. The following indications appeared on record concerning:				
<input checked="" type="checkbox"/> the applicant	<input checked="" type="checkbox"/> the inventor	<input type="checkbox"/> the agent	<input type="checkbox"/> the common representative	
Name and Address  VAN GROENINGHEN, Johannes, Christianus Bergweg 35 D-58313 Herdecke Germany	State of Nationality		State of Residence	
	NL		DE	
	Telephone No.			
	Facsimile No.			
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:				
<input type="checkbox"/> the person	<input type="checkbox"/> the name	<input checked="" type="checkbox"/> the address	<input type="checkbox"/> the nationality	<input type="checkbox"/> the residence
Name and Address  VAN GROENINGHEN, Johannes, Christianus Ringofenstrasse 44 D-44287 Dortmund Germany	State of Nationality		State of Residence	
	NL		DE	
	Telephone No.			
	Facsimile No.			
3. Further observations, if necessary:				
4. A copy of this notification has been sent to:				
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned			
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input type="checkbox"/> the elected Offices concerned			
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:			

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer  Kari Huynh-Khuong  Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

**C L A I M S**

1. Method for the detection and determination of GnRH receptors on tumor cells originating in brain and/or nervous system and/or the meninges and/or of Kaposi sarcoma comprising contacting said cells with a ligand for a GnRH receptor and determining if binding has occurred.
2. Method according to claim 1 characterized in that said ligand is an antibody.
3. Method according to claim 1 or 2 characterized in that said ligand is labeled.
4. Method according to claim 1 characterized in that the bound ligand is determined with labeled anti-ligand, preferably an antibody.
5. Method for the detection and determination of GnRH receptors on degenerate cells of a tumor originating in brain and/or nervous system and/or the meninges comprising:
  - a) homogenizing peroperatively collected tumor tissue;
  - b) separating the membrane fraction;
  - c) determining the protein concentration in the membrane fraction of b); and
  - d) determining the concentration of GnRH receptors in the membrane fraction of b)to diagnose the above tumors.
6. Method according to claim 1 wherein the tissue is derived from a Glioblastoma multiforme, medulloblastoma, pinealoma, neuroblastoma, craniopharyngioma, meningioma, chordoma, Ewing sarcoma, malignant melanoma, or Kaposi sarcoma.
7. Diagnostic kit for the practice of the method according to claims 1 to 6 comprising a ligand for a GnRH receptor.

8. Diagnostic kit according to claim 7 for the detection of GnRH receptors for immunohistological diagnostics, for monitoring of the therapy, aftercare, early recognition of recidivation, and early recognition of tumors originating in brain and/or nervous system and/or the meninges comprising either a GnRH agonist or a monoclonal or polyclonal antibody against GnRH receptors.
9. Diagnostic kit according to claim 3 comprising the use of the method according to claims 7 or 8.
10. Use of GnRH agonists or GnRH antagonists for the preparation of a medicament for the treatment of a tumor originating in brain and/or nervous system and/or the meninges and/or for the treatment of a Kaposi sarcoma.
11. Use of GnRH agonists or GnRH antagonists for the preparation of a medicament for the treatment of a Glioblastoma multiforme, medulloblastoma, pinealoma, neuroblastoma, craniopharyngioma, meningioma, chordoma, Ewing sarcoma, malignant melanoma, or Kaposi sarcoma.
12. Conjugate of a GnRH agonist or GnRH antagonist to melatonin or to a melatonin analogue.
13. Conjugate of a GnRH agonist or GnRH antagonist to a cytotoxic substance.

*SL*  
Translation

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference <b>159-1 PCT</b>	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. <b>PCT/DE98/01902</b>	International filing date ( <i>day/month/year</i> ) <b>03 July 1998 (03.07.1998)</b>	Priority date ( <i>day/month/year</i> ) <b>04 July 1997 (04.07.1997)</b>
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC <b>G01N 33/3</b>		
Applicant <b>VAN GROENINGHEN, Johannes, Christianus</b>		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 2 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I  Basis of the report
- II  Priority
- III  Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV  Lack of unity of invention
- V  Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI  Certain documents cited
- VII  Certain defects in the international application
- VIII  Certain observations on the international application

Date of submission of the demand <b>02 February 1999 (02.02.1999)</b>	Date of completion of this report <b>30 September 1999 (30.09.1999)</b>
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany Facsimile No. 49-89-2399-4465	Authorized officer Telephone No. 49-89-2399-0

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/DE98/01902

**I. Basis of the report**

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

 the international application as originally filed. the description, pages 1-27, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_ the claims, Nos. \_\_\_\_\_, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. 1-13, filed with the letter of 06 September 1999 (06.09.1999),  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_ the drawings, sheets/fig 1/3-3/3, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

 the description, pages \_\_\_\_\_ the claims, Nos. \_\_\_\_\_ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/DE98/01902

**III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- the entire international application.
- claims Nos. 10, 11, 13

because:

- the said international application, or the said claims Nos. 10, 11, 13  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

See Supplemental Box

- the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.
- no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_

**Supplemental Box**  
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

Claims 10, 11 and 13 refer to a subject matter which, in the opinion of this authority, falls under PCT Rule 67.1(iv). For this reason, a report has not been produced on the industrial applicability of the subject matter of these claims (PCT Article 34(4)(a)(i)).

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 98/01902

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	4-6, 10-13	YES
	Claims	1-3, 7-9	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-13	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9, 12	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

The following documents are referred to:

- D1: Chemical Abstracts, Mol. Androl., Vol. 8, 1996,  
pages 95-125
- D2: Abstract, Medline, Synapse, Vol. 1, 1987, pages  
567-71
- D3: Abstract, Medline, Mol. Cell Endocrinol., Vol.  
114, 1995, pages 51-56
- D4: Abstract BIOSIS, J. Clin. Invest., Vol. 93,  
1994, pages 2332-2339
- D5: WO-A-9009799
- D6: Biological Signals, Vol. 5, 1996, pages 63-69
- D7: Abstract, Medline, Cancer Lett., Vol. 81, 1994,  
pages 177-184

Documents D2, D3, D6 and D7 are not indicated in the international search report. Copies of these documents have already been sent to the applicants.

1. Claim 1 refers to a method for recognising and determining GnRH receptors on tumour cells originating in the brain and/or nervous system and/or the meninges and/or Kaposi's sarcoma, which involves contacting said cells with a ligand for a

GnRH receptor and determining whether a bond has taken place.

1.1 Abstract BIOSIS, J. Clin. Invest., Vol. 93, 1994, pages 2332-2339 (D4) describes determining and characterising GnRH receptors on benign tumour cells of the pituitary by means of the GnRH antagonist "Antide" (see abstract). D4 thus describes a method which contains all of the technical features necessary for achieving the purpose of Claim 1 without them needing to be modified. Moreover, it describes a medical use of this method. D4 is therefore considered prejudicial to the novelty of the subject matter of Claims 1 and 7 to 9, such that it does not meet the requirements of PCT Article 33(2).

D2 describes the characterisation and localisation of GnRH receptors in the CNS tissue of rats by means of a radioligand assay (see abstract). In the same way as document D4, it thus describes a method which contains all of the technical features necessary for achieving the purpose of Claim 1 without them needing to be modified. It is therefore considered prejudicial to the novelty of the subject matter of Claims 1, 3 and 7 to 9, such that it does not meet the requirements of PCT Article 33(2).

D3 discloses fluorescent-marked anti-GnRH receptor antibodies for detecting GnRH receptors on pituitary and tumour cells (see abstract). Since the antibody is specifically bonded to the GnRH receptor and is therefore used in the sense of a "ligand" as per Claim 1 and additionally has a medical use, D3 is, for the same reasons as D2 and D4, considered

prejudicial to the novelty of the subject matter of Claims 1 to 3 and 7 to 9, such that it does not meet the requirements of PCT Article 33(2).

The subject matter of Claims 1 to 3 and 7 to 9 is consequently not novel and therefore does not meet the requirements of PCT Article 33(2).

- 1.2 In contrast, the subject matter of Claims 4 to 6 and 10 to 13 is not known from any of the available prior art documents and is consequently considered novel. The subject matter of these claims therefore meets the requirements of PCT Article 33(2).
2. However, the subject matter of Claims 4 to 6 and 10 to 13 does not appear to involve an inventive step.

D1 describes the tissue distribution and the regulation of the gene expression of the GnRH receptor in various cells in the central nervous system (CNS) and various tumour cells in different organisms (see abstract).

D5 describes conjugates of GnRH agonists and antagonists with toxins and their use for destroying cells of the frontal pituitary gland or for treating sicknesses dependent on gonadotropin (see abstract and page 18, line 17 and Fig. 5).

D6 discloses the presence of GnRH receptors mRNA in different types of tissue, and tumour cells derived therefrom. Brain tissue is explicitly mentioned (see abstract, page 66, left-hand column, first paragraph).

D7 describes the cytotoxic effect of an anti-GnRH receptor polyclonal antibody serum on an ovarian cancer cell line and its use in the therapeutic treatment of ovarian and uterine neoplasias (see abstract).

The closest prior art is represented by D4. This document already discloses the bonding of a GnRH antagonist to the GnRH receptor of a pituitary tumour. The subject matter of Claim 4 differs therefrom in the use of a marked anti-ligand, preferably an antibody, to detect GnRH receptors on tumour cells which are derived from brain or other CNS tissues. This distinction results in GnRH receptor identification by means of an immunological identification method. The fact that the prior art and the subject matter of Claim 4 differ additionally in that different tumour cell types are identified is not relevant for the analysis of inventive step, since here only the method *per se* is considered (see also point 1.1 above).

The object of the present invention was consequently to find an alternative method of identifying GnRH receptors.

IFA tests, however, constitute generally known alternative methods of identification. Their use can therefore not be acknowledged as evidence of the presence of inventive step.

The subject matter of Claims 5 and 6 describes a standard method and different tumour cell lines, which do not, however, contain any feature which, in combination with the subject matter of Claim 1, would make this appear inventive over the cited

prior art.

The subject matter of Claims 10 and 11 refers to a second medical use of GnRH agonists and antagonists in the treatment of a tumour originating in the brain and/or the nervous system and/or the meninges and/or the treatment of a Kaposi's sarcoma.

D6 is considered the closest prior art. This document discloses the presence of the GnRH receptor mRNA in different types of tissue, and tumour cells derived therefrom. Brain tissue is explicitly mentioned (see abstract). In addition, it is mentioned that GnRH receptors were found in the most varied tumour cell types, *inter alia*, in pituitary tumour cells as well, and that GnRH analogues can prevent the proliferation of these cells *in vitro* (see page 66, left-hand column, first paragraph). The subject matter of Claims 10 and 11 differs therefrom in that the aforementioned GnRH analogues are used to treat tumour cells which can be derived from the brain, CNS and meninges. This means that a known therapeutic approach is used to treat further brain tumours.

The object of the present invention was consequently to develop an approach for treating tumours in the brain, CNS and meninges.

However, it is known from the prior art that, as well as the pituitary, further cell types of the brain or the CNS express GnRH receptors and present them on their surface (see D1 and D2). For this reason, it was obvious for a person skilled in the art to combine the subject matter of D6 with D1 or

D2 so as to achieve the aforementioned object. The subject matter of Claims 12 and 13 is obvious from D5, since conjugates of GnRH agonists and antagonists with toxins, and the use of same to destroy pituitary cells, are already mentioned therein (see abstract and page 18, line 17 and Fig. 5). Furthermore, anti-GnRH receptor antibodies have a growth-inhibiting or cytotoxic effect in cells of the endometrium and an ovarian cancer cell line (OVCAR-3), whose growth is dependent on GnRH (D7).

The subject matter of Claims 4 to 6 and 10 to 13 does not therefore involve an inventive step and does not therefore meet the requirements of PCT Article 33(3).

3. The PCT contracting states do not have uniform criteria for assessing the industrial applicability of the subjects of Claims 10, 11 and 13 in their current form. Patentability can also depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise industrial applicability of claims to the use of a compound in a medical treatment; it does, however, allow claims to the first use of a known compound in a medical treatment or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical treatment.

**VII. Certain defects in the international application**

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not indicate the relevant prior art disclosed in document D2, or cite that document itself.

**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. Although Claims 10 and 11 were written as separate, independent claims, they appear in fact to refer to one and the same subject matter and differ clearly from one another only in mutually diverging definitions of the subject matter for which protection is sought. The claims are consequently not concise. Furthermore, the claims as a whole lack clarity, since, due to the large number of independent claims, it is difficult, if not impossible, to determine the subject matter for which protection is sought, and thus identifying the scope of protection is made unacceptably difficult for third parties.

For this reason, Claims 10 and 11 do not meet the requirements of PCT Article 6.

2. The term "Kaposi's sarcoma" in Claim 6 is already used in the preamble of Claim 1. This overlap in the scope of protection leads to a lack of clarity, in contravention of the requirements of PCT Article 6. The same applies to the subject matter of Claims 10 and 11, since here too the term "Kaposi's sarcoma" appears in both claims.
3. Furthermore, the subject matter of Claim 9 is unclear, since it uses different categories of claim (PCT Article 6).

## PATENT COOPERATION TREATY

Express Mail Label No.  
EL299775628US

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 17 February 1999 (17.02.99)
Applicant's or agent's file reference 159-1 PCT
International application No. PCT/DE98/01902

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

VOSSIUS, Volker  
Holbeinstrasse 5  
D-81679 München  
ALLEMAGNEDR. VOLKER VOSSIUS  
EINGEGANGEN

03. März 1999

FRIST  
BEARB:

## IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)  
03 July 1998 (03.07.98)

1. The following indications appeared on record concerning:

 the applicant     the inventor     the agent     the common representative

Name and Address  VAN GROENINGHEN, Johannes, Christianus Bergweg 35 D-58313 Herdecke Germany	State of Nationality NL	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter Nö.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

 the person     the name     the address     the nationality     the residence

Name and Address  VAN GROENINGHEN, Johannes, Christianus Ringofenstrasse 44 D-44287 Dortmund Germany	State of Nationality NL	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned <input type="checkbox"/> the International Searching Authority <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority <input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer  Kari Huynh-Khuong  Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

PCT

**ANTRAG**

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)  
(max. 12 Zeichen) 159-1 PCT

**Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG VERFAHREN ZUR ERKENNUNG UND BESTIMMUNG VON GNRH-REZEPTOREN UND DIE VERWENDUNG VON GNRH-AGONISTEN UND GNRH-ANTAGONISTEN UND ANDERE GNRH REZEPTOR-LIGANDEN ZUR BEHANDLUNG VON TUMOREN MIT GNRH-REZEPTOREN. AUSGEHEND**

**Feld Nr. II ANMELDER**

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung.  
Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

GROENINGHEN, van, Johannes Christianus  
Bergweg 35  
58313 Herdecke/Westfalen

DE

Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):  
NL

Sitz oder Wohnsitz (Staat):  
DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:  alle Bestimmungsstaaten  alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika  nur die Vereinigten Staaten von Amerika  die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

**Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER**

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung.  
Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben)

Diese Person ist:

nur Anmelder

Anmelder und Erfinder

nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:  alle Bestimmungsstaaten  alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika  nur die Vereinigten Staaten von Amerika  die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsbild angegeben.

**Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ZUSTELLANSCHRIFT**

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:  Anwalt  gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung.  
Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

VOSSIUS, Volker . VOSSIUS, Corinna  
VOSSIUS, Tilman . ADAM, Holger . GRUND, Martin  
Holbeinstraße 5  
D-81679 München  
DE

Telefonnr.:

(089) 99 84 79 - 6

Telefaxnr.:

(089) 99 84 79 - 79

Fernschreibnr.:

Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

**Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN**

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

**Regionales Patent**

- AP ARIPO-Patent: GH Ghana, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben) .....

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- |  |  |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich .....                        | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien .....                        | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidschan .....                     | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina .....               | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien .....                         | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien .....                         | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus .....                           | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein .....  | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China .....                             | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba .....                              | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik .....             | <input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Deutschland .....                       | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland .....                           | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien .....                           | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich .....            | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana .....                             | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Island .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan .....                             | <br>   |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia .....                             | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan .....                       | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea ..... | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien .....   |
| <br>   | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea .....                    | Kästchen für die Bestimmung von Staaten (für die Zwecke eines nationalen Patents), die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind: |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan .....                        | <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia .....                       | <input checked="" type="checkbox"/> GW Guinea-Bissau .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka .....                         | <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia .....                           | <input checked="" type="checkbox"/> CY Zypern .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho .....                           | <input checked="" type="checkbox"/> CR Kroatien .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen .....                           |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg .....                         |  |

Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der Bestimmung von .....  
Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

**Feld Nr. VI PRIORITYANSPRUCH**Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben. 

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit beansprucht:

Staat (Anmelde- oder Bestimmungsstaat der Anmeldung)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen	Anmeldeamt (nur bei regionaler oder internationaler Anmeldung)
(1) <b>Deutschland</b>	<b>04. Juli 1997 (04.07.97)</b>	<b>197 28 737.9</b>	
(2)			
(3)			

Dieses Kästchen ankreuzen, wenn die beglaubigte Kopie der früheren Anmeldung von dem Amt ausgestellt werden soll, das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist (eine Gebühr kann verlangt werden):

Das Anmeldeamt wird hiermit ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in Zeile(n) **(1)** bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem Internationalen Büro zu übermitteln.

**Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE**

**Wahl der Internationalen Recherchenbehörde (ISA)** (Sind zwei oder mehr Internationale Recherchenbehörden für die internationale Recherche zuständig, ist der Name der Behörde anzugeben, die die internationale Recherche durchführen soll; Zweibuchstaben-Code genügt): **ISA / EP**

**Frühere Recherche:** Auszufüllen, wenn eine Recherche (internationale Recherche, Recherche internationaler Art oder sonstige Recherche) bereits bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist und diese Behörde nun ersucht wird, die internationale Recherche soweit wie möglich auf die Ergebnisse einer solchen früheren Recherche zu stützen. Die Recherche oder der Recherchenantrag ist durch Angabe der betreffenden Anmeldung (bzw. deren Übersetzung) oder des Recherchenantrags zu bezeichnen.

Staat (oder regionales Amt):      Datum (Tag/Monat/Jahr) :      Aktenzeichen:

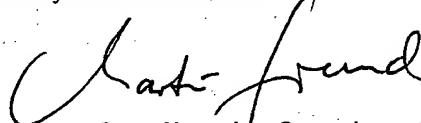
**Feld Nr. VIII KONTROLLISTE**

Diese internationale Anmeldung umfaßt:	Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:
1. Antrag : 3 Blätter	1. <input checked="" type="checkbox"/> Unterzeichnete gesonderte Vollmacht
2. Beschreibung : 27 Blätter	2. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht
3. Ansprüche : 2 Blätter	3. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen der Unterschrift
4. Zusammenfassung : 1 Blätter	4. <input type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e) (durch die Zeilennummer von Feld
5. Zeichnungen : 3 Blätter	5. <input type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung
Insgesamt : 36 Blätter	6. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen
	7. <input type="checkbox"/> Sequenzprotokolle für Nucleotide und/oder Aminosäuren (Diskette)
	8. <input type="checkbox"/> Sonstige (einzelne aufführen): Nr. VI kennzeichnen):

Abbildung Nr. \_\_\_\_\_ der Zeichnungen (falls vorhanden) soll mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden.

**Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS**

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.



**DR. VOLKER VOSSIUS**  
 PATENT- UND RECHTSANWALTSKANZlei  
 HOLBEINSTR. 5  
 81679 MÜNCHEN

Dr. Martin Grund  
 - Patentanwalt -

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen einge-gangen: <input type="checkbox"/>
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	nicht einge-gangen: <input type="checkbox"/>
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Vom Anmelder benannte Internationale Recherchenbehörde:	ISA /
	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

# PCT

## BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG Anhang zum Antrag

Von Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Eingangsstempel des Anmeldeamts

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 159 - 1 PCT

Anmelder GROENINGHEN, van, Johannes Christianus

### BERECHNUNG DER VORGESCHRIEBENEN GEBÜHREN

1. ÜBERMITTLUNGSGEBÜHR . . . . . DEM 150,00 Ü

2. RECHERCHENGEBÜHR . . . . . DEM 2.200,00 R

Die internationale Recherche ist durchzuführen von EP  
(Sind zwei oder mehr Internationale Recherchenbehörden für die internationale Recherche zuständig, ist der Name der Behörde anzugeben, die die internationale Recherche durchführen soll.)

3. INTERNATIONALE GEBÜHR

Grundgebühr  
Die internationale Anmeldung enthält 36 Blätter.

umfaßt die ersten 30 Blätter . . . . . DEM 800,00 g<sub>1</sub>  
6 x DEM 19,00 = DEM 114,00 g<sub>2</sub>

Anzahl der Blätter Zusatzblattgebühr  
über 30

Addieren Sie die in Feld g<sub>1</sub> und g<sub>2</sub> eingetragenen Beträge, und tragen Sie die Summe in Feld G ein . . . . . DEM 914,00 G

#### Bestimmungsgebühren

Die internationale Anmeldung enthält alle Bestimmungen.

11 x DEM 184,00 = DEM 2.024,00 B

Anzahl der zu zahlenden Bestimmungsgebühr

Bestimmungsgebühren (maximal 11)

Addieren Sie die in Feld G und B eingetragenen Beträge, und tragen Sie die Summe in Feld I ein  
(Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der internationalen Gebühr um 75%. Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld I einzutragende Gesamtbetrag 25% der Summe der in Feld G und B eingetragenen Beträge.)

DEM 2.938,00 I

DEM 50,00 P

DEM 5.338,00

INSGESAMT

Die Bestimmungsgebühren werden jetzt noch nicht gezahlt.

### ZAHLUNGSWEISE

Abbuchungsauftrag (siehe unten)

Bankwechsel

Kupons

Scheck #303557822

Barzahlung

Sonstige (einzelnen angeben):

Postanweisung

Gebührenmarken

### ABBUCHUNGSAUFTAG (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern)

Das Anmeldeamt/  wird beauftragt, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren von meinem laufenden Konto abzubuchen.

wird beauftragt, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehend angegebenen Gesamtbetrags der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.

wird beauftragt, die Gebühr für die Ausstellung des Prioritätsbelegs und seine Übermittlung an das Internationale Büro der WIPO von meinem laufenden Konto abzubuchen.

Kontonummer

Datum (Tag/Monat/Jahr)

Unterschrift

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE 98/01902

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 G01N33/574 G01N33/566 G01N33/74 A61K38/25 A61K38/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 G01N A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BIOLOGICAL ABSTRACTS, Philadelphia, PA, USA abstract no. PREV199497360906, see abstract XP002090711 & J.M. ALEXANDER ET AL.: "Gonadotropin-releasing hormone receptor mRNA expression by human pituitary tumors in vitro." JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 93, no. 6, 1994, pages 2332-2339, Boston MA USA --- WO 90 09799 A (COLORADO STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION) 7 September 1990 see claims 1,11 --- -/-	1
X	WO 90 09799 A (COLORADO STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION) 7 September 1990 see claims 1,11 --- -/-	13

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

25 January 1999

09/02/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bohemen, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 98/01902

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 23, 3 June 1996 Columbus, Ohio, US; abstract no. 307632, XP002090712 see abstract &amp; S.S. KAKAR ET AL.: "Gonadotropin releasing hormone (GnRH) receptor: molecular cloning, tissue distribution and regulation of gene expression in pituitary, brain and tumor." MOLECULAR ANDROLOGY, vol. 8, no. 1, 1996, pages 95-125, Birmingham AL USA</p> <p>-----</p>	1-13
T	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 129, Columbus, Ohio, US; abstract no. 311053, XP002090713 see abstract &amp; J.C. VAN GROENINGHEN ET AL.: "Effects of luteinizing hormone-releasing hormone on nervous system tumors" LANCET, vol. 352, no. 9125, 1 August 1998, pages 372-373, London UK</p> <p>-----</p>	1-13

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/DE 98/01902

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9009799	A 07-09-1990	AU	5186090 A	26-09-1990
		US	5631229 A	20-05-1997
		US	5492893 A	20-02-1996
		US	5488036 A	30-01-1996
		US	5786457 A	28-07-1998
		US	5707964 A	13-01-1998
		US	5378688 A	03-01-1995

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01902

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 6 G01N33/574 G01N33/566 G01N33/74 A61K38/25 A61K38/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klässifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 6 G01N A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BIOLOGICAL ABSTRACTS, Philadelphia, PA, USA abstract no. PREV199497360906, siehe Zusammenfassung XP002090711 & J.M. ALEXANDER ET AL.: "Gonadotropin-releasing hormone receptor mRNA expression by human pituitary tumors in vitro." JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, Bd. 93, Nr. 6, 1994, Seiten 2332-2339, Boston MA USA	1
X	WO 90 09799 A (COLORADO STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION) 7. September 1990 siehe Ansprüche 1,11	13 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

25. Januar 1999

09/02/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bohemen, C

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Unterlagenes Aktenzeichen

PCT/DE 98/01902

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 23, 3. Juni 1996 Columbus, Ohio, US; abstract no. 307632, XP002090712 siehe Zusammenfassung & S.S. KAKAR ET AL.: "Gonadotropin releasing hormone (GnRH) receptor: molecular cloning, tissue distribution and regulation of gene expression in pituitary, brain and tumor." MOLECULAR ANDROLOGY, Bd. 8, Nr. 1, 1996, Seiten 95-125, Birmingham AL USA ----	1-13
T	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 129, Columbus, Ohio, US; abstract no. 311053, XP002090713 siehe Zusammenfassung & J.C. VAN GROENINGHEN ET AL.: "Effects of luteinizing hormone-releasing hormone on nervous system tumors" LANCET, Bd. 352, Nr. 9125, 1. August 1998, Seiten 372-373, London UK -----	1-13

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

deutsches Aktenzeichen

PCT/DE 98/01902

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9009799 A	07-09-1990	AU	5186090 A	26-09-1990
		US	5631229 A	20-05-1997
		US	5492893 A	20-02-1996
		US	5488036 A	30-01-1996
		US	5786457 A	28-07-1998
		US	5707964 A	13-01-1998
		US	5378688 A	03-01-1995

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

Express Mail Label No.  
EL299775628US

An:  
VOSSIUS, Volker  
Holbeinstraße 5  
D-81679 München  
ALLEMAGNE

**DR. VOLKER VOSSIUS  
EINGEGANGEN**

**23. April 1999**

**FRIST 22.07.99  
BEARB: 08.07.99 not.AB**

**PCT**

**SCHRIFTLICHER BESCHEID  
(Regel 66 PCT)**

**Absendedatum  
(Tag/Monat/Jahr) 22.04.99**

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

159-1 PCT

**ANTWORT FÄLLIG innerhalb von 3 Monaten  
ab obigem Absendedatum**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE98/01902	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 03/07/1998	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 04/07/1997
--	--	--

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK

G01N33/53

Anmelder

VAN GROENINGHEN, Johannes, Christianus

1. Dieser Bescheid ist der **erste schriftliche Bescheid** der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde
2. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I  Grundlage des Bescheides
- II  Priorität
- III  Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV  Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V  Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI  Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII  Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII  Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

**3. Der Anmelder wird aufgefordert, zu diesem Bescheid **Stellung zu nehmen****

**Wann?** Siehe oben genannte Frist. Der Anmelder kann vor Ablauf dieser Frist bei der Behörde eine Verlängerung beantragen, siehe Regel 66.2 d).

**Wie?** Durch Einreichung einer schriftlichen Stellungnahme und gegebenenfalls von Änderungen nach Regel 66.3. Zu Form und Sprache der Änderungen, siehe Regeln 66.8 und 66.9.

**Dazu:** Hinsichtlich einer zusätzlichen Möglichkeit zur Einreichung von Änderungen, siehe Regel 66.4. Hinsichtlich der Verpflichtung des Prüfers, Änderungen und/oder Gegenvorstellungen zu berücksichtigen, siehe Regel 66.4 bis. Hinsichtlich einer formlosen Erörterung mit dem Prüfer, siehe Regel 66.6.

**Wird keine Stellungnahme eingereicht, so wird der internationale vorläufige Prüfungsbericht auf der Grundlage dieses Bescheides erstellt.**

4. Der Tag, an dem der internationale vorläufige Prüfungsbericht gemäß Regel 69.2 spätestens erstellt sein muß, ist der: 04/11/1999.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragte Behörde:



Europäisches Patentamt

D-80298 München

Tel. (+49-89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d

Fax: (+49-89) 2399-4465

Bevollmächtigter Bediensteter / Prüfer

Montrone, M

Formalsachbearbeiter (einschl. Fristverlängerung)

Houyez-Stevens, M

Tel. (+49-89) 2399 8163



## **SCHRIFTLICHER BESCHEID**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE98/01902

## I. Grundlage des Bescheids

1. Dieser Bescheid wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Bescheids als "ursprünglich eingereicht"*):

**Beschreibung, Seiten:**

## 1-27 ursprüngliche Fassung

## **Patentansprüche, Nr.:**

1-13 ursprüngliche Fassung

## **Zeichnungen, Blätter:**

1/3-3/3 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
  - Ansprüche, Nr.:
  - Zeichnungen, Blatt:

3. Dieser Bescheid ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

- #### 4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

#### **V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

## 1. Feststellung

**Neuheit (N)** Ansprüche nein: 1, 7, 13

Erfinderische Tätigkeit (IS) Ansprüche nein: 1 - 11, 13

#### Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) Ansprüche

### 3. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

**VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung**

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

**siehe Beiblatt**

**VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

**siehe Beiblatt**

Die Dokumente "Abstract, Medline, Synapse, Bd. 1, 1987, Seiten 567-71" (D2), "Abstract, Medline, Mol. Cell Endocrinol., Bd. 114, 1995, Seiten 51-56" (D3), "Biological Signals, Bd. 5, 1996, Seiten 63-69" (D6) und "Abstract, Medline, Cancer Lett., Bd. 81, 1994, Seiten 177-184" (D7) wurden im internationalen Recherchenbericht nicht angegeben. Kopien der Dokumente liegen bei.

Punkt V:

1. Abstract BIOSIS, J. Clin. Invest., Bd. 93, 1994, Seite 2332-2339 (D4) beschreibt die Bestimmung und Charakterisierung von GnRH-Rezeptoren auf Tumorzellen der Hypophyse mittels des GnRH-Antagonisten "Antide" (siehe Zusammenfassung). D4 ist somit neuheitsschädlich für den Gegenstand von Anspruch 1 und 7, der somit die Anforderungen von Artikel 33(2) PCT nicht erfüllt.

WO-A-9009799 (D5) beschreibt Konjugate von GnRH-Agonisten und -Antagonisten mit Toxinen (siehe Zusammenfassung und Seite 18, Zeile 17 bzw. Abb. 5). D5 ist somit neuheitsschädlich für den Gegenstand von Anspruch 13, der somit die Anforderungen von Artikel 33(2) PCT nicht erfüllt.

Der Gegenstand der Ansprüche 1, 7 und 13 ist somit nicht neu und erfüllt daher die Erfordernisse von Artikel 33(2) PCT nicht.

2. Darüberhinaus scheint der Gegenstand von Anspruch 2 bis 6 und 8 bis 11 nicht auf einer erforderlichen Tätigkeit zu beruhen.

D1 beschreibt die Gewebeverteilung und die Regulation der Genexpression des GnRH-Rezeptors in verschiedenen Zellen des Zentralen Nevensystems (ZNS), Gehirns und verschiedener Tumorzellen aus unterschiedlichen Organismen (siehe Zusammenfassung).

D2 beschreibt die Charakterisierung und Lokalisation von GnRH-Rezeptoren im Gewebe des ZNS von Ratten mittels eines Radio-Liganden-Assays (siehe Zusammenfassung).

D3 offenbart Fluoreszenz-markierte anti GnRH-Rezeptor Antikörper zur Detektion von GnRH-Rezeptoren auf Hirn- und Tumorzellen (siehe Zusammenfassung). D6 offenbart das Vorliegen von GnRH-Rezeptor mRNA in unterschiedlichen

Gewebetypen, wie z.B. des Gehirns und davon abgeleiteter Tumorzellen (siehe Zusammenfassung, Seite 66, linke Spalte, erster Absatz).

D7 beschreibt den zytotoxischen Effekt eines anti GnRH-Rezeptor polyklonalen Antikörper Serums auf eine Eierstock Krebszelllinie und seine Verwendung zur therapeutischen Behandlung von Eierstock- und Gebärmutter Neoplasien (siehe Zusammenfassung).

Der nächste Stand der Technik ergibt sich aus D4. Dieses Dokument offenbart bereits die Bindung eines GnRH-Antagonisten an den GnRH-Rezeptor einer malignen Hypophysenzelle. Der Gegenstand von Anspruch 2 unterscheidet sich durch die Verwendung eines Liganden als Antagonisten anstatt eines Antikörpers. Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es somit alternative GnRH-Rezeptor Liganden zu finden.

Antikörper, die gegen den GnRH-Rezeptor gerichtet sind, sind jedoch aus dem Stand der Technik bekannt (D3, siehe Zusammenfassung). Diese Antikörper wurden zur immunhistologischen Diagnostik von Tumorzellen verwendet (D3) und zeigen eine Wachstumshemmende bzw. zytotoxische Wirkung bei Zellen des Endometriums und einer Eierstock Krebszelllinie (OVCAR-3), deren Wachstum GnRH abhängig ist (D7). Da darüberhinaus bekannt ist, daß sich GnRH-Rezeptoren neben der Hypophyse auf weiteren Zelltypen des Gehirns und des ZNS befinden (D1 bis D3, D6) war es für den Fachmann naheliegend den Gegenstand von D4 mit D3 oder den Gegenstand von D1 bzw. D2 mit D3 zu kombinieren, um die oben genannte Aufgabe zu lösen.

Der Gegenstand von Anspruch 2 erscheint somit nicht auf einer erforderlichen Tätigkeit zu beruhen und erfüllt somit die Voraussetzungen von Artikel 33(3) PCT nicht.

Der Gegenstand der davon abhängigen Ansprüche 3 bis 6 und 8 und 9 bzw. die Verwendung eines GnRH-Agonisten oder Antagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 10 und 11 scheinen darüberhinaus kein Merkmal zu enthalten, das in Kombination mit dem Gegenstand von Anspruch 2 diesen erforderlich gegenüber dem zitierten Stand der Technik macht. Folglich erfüllt auch der Gegenstand dieser Ansprüche die Erfordernisse von Artikel 33(3) PCT nicht.

Punkt VII:

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der den Dokumenten D1 bis D3 und D6 offenbare einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.

Punkt VIII:

Die Ansprüche 10 und 11 wurden zwar als getrennte, unabhängige Ansprüche abgefaßt, sie scheinen sich aber tatsächlich auf ein und denselben Gegenstand zu beziehen und unterscheiden sich voneinander offensichtlich nur durch voneinander abweichende Definitionen des Gegenstandes, für den Schutz begeht wird. Somit sind die Ansprüche nicht knapp gefaßt. Ferner mangelt es den Ansprüchen insgesamt an Klarheit, da es aufgrund der Vielzahl unabhängiger Ansprüche schwierig, wenn nicht unmöglich ist, den Gegenstand des Schutzbegehrens zu ermitteln, und damit Dritten die Feststellung des Schutzmfangs in unzumutbarer Weise erschwert wird.

Aus diesem Grund erfüllen die Ansprüche 10 und 11 nicht die Erfordernisse des Artikels 6 PCT.

DR. VOLKER VOSSIUS 09/446996  
PATENTANWALTSKANZLEI • RECHTSANWALTSKANZLEI  
514 Rec'd PCT/PCTO 30 DEC 1999

DR. VOLKER VOSSIUS, HOLBEINSTR. 5, 81679 MÜNCHEN

Europäisches Patentamt  
80298 München

DR. VOLKER VOSSIUS Dipl.-Chem.  
PATENTANWALT  
EUROPEAN PATENT ATTORNEY

CORINNA VOSSIUS  
RECHTSANWÄLTIN

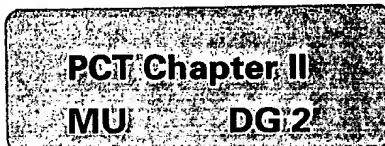
TILMAN VOSSIUS  
RECHTSANWALT

DR. HOLGER ADAM Dipl.-Chem.  
PATENTANWALT

DR. MARTIN GRUND Dipl.-Biol.  
PATENTANWALT

HOLBEINSTRASSE 5  
81679 MÜNCHEN

TELEFON: (0 89) 99 84 79 - 6  
TELEFAX: (0 89) 99 84 79 - 79  
e-mail: kanzlei@vovo.de  
<http://www.volkervossius.de>



06.09.1999  
SR/MG

**Re:** Internationale Patentanmeldung PCT/DE98/01902  
Anmelder: VAN GROENINGHEN, Johannes, Christianus  
Unser Zeichen: 159-1 PCT

Auf den Bescheid vom 22.04.99 nehmen wir wie folgt Stellung:

### 1. Neue Ansprüche

In der Anlage wird ein geänderter Satz von Ansprüchen 1-13 eingereicht.  
Der geänderte Anspruch 8 wird gestützt durch Seite 7, Zeile 9-10; Seite 18, Zeile 3-17 und Seite 21, Zeile 9-11 der Beschreibung.  
Der geänderte Anspruch 13 ist rückbezogen auf den Anspruch 10.  
Die restlichen Ansprüche sind unverändert.

### 2. Neuheit

- 2.1) Der Prüfer legt im Bescheid unter Punkt V.1 dar, daß der Gegenstand der Ansprüche 1 und 7 gegenüber D4 nicht neu ist und somit die Anforderungen von Artikel 33(2) PCT nicht erfüllt sind.

D4 beschreibt die Bestimmung und Charakterisierung von GnRH Rezeptoren auf Tumorzellen der Hypophyse. Diese Hypophysenadenome, die vom Adenohypophysendrüsenepithel ausgehen, unterscheiden sich jedoch in den nachfolgend erläuterten Eigenschaften deutlich von den in Anspruch 1 und 7 genannten Tumoren (Tumoren des Gehirns, des Nervensystems, der Hirnhäute,

Kaposi-Sarkom). Daher ist die Offenbarung von D4 für den Gegenstand der Ansprüche 1 und 7 nicht neuheitsschädlich:

Das Drüseneipithel der Hypophyse, von dem die Hypophysenadenome abstammen, entsteht aus einer Abschnürung vom Epithel des Rachendachs. Gehirn und Nervensystem aber entstehen aus der Neuralplatte bzw. aus der Neuralleiste. Die Adenohypophyse ist ein Teil des endokrinen Systems und stellt weder funktionell noch anatomisch einen Teil des Gehirns, des Nervensystems bzw. der Hirnhäute dar [siehe Treip, C. S., A colour Atlas of Neuropathology, Wolfe Medical Publications Ltd, 1978, Seite 192-193; Bloom, W. und Fawcett, D.W., A Textbook of Histology, Eds. W.B. Saunders Company, USA, 1975, Seite 503; Kopien beigelegt]. Hypophysenadenome sind außerdem gutartige (benigne) Tumoren, die sich biologisch im Sinne von Wachstum, Metastasierungstendenz und Rezeptorstatus von bösartigen (malignen) Tumoren des Gehirns (auf die sich Anspruch 1 und 7 beziehen) unterscheiden.

- 2.2.) Der Prüfer stellt dar, daß D5 (WO-A-9009799) Konjugate von GnRH-Agonisten bzw. -Antagonisten mit Toxinen beschreibt und somit neuheitsschädlich für den Gegenstand von Anspruch 13 ist (siehe Punkt V.1).

Der Gegenstand des geänderten Anspruchs 13 ist neu gegenüber D5. In D5 werden lediglich Effekte solcher Konjugate auf die Hypophyse bei Geschlechtshormon-abhängigen Erkrankungen beschrieben. Der geänderte Anspruch 13 betrifft die Verwendung dieser Konjugate bei neu entdeckten Indikationen. Diese Verwendung ist aber in D5 nicht offenbart.

### 3.) Erfinderische Tätigkeit.

Der Prüfer legt dar, daß der Gegenstand von Anspruch 2 und der davon abhängigen Ansprüche 3-6 und 8-11 nicht auf einer erforderlichen Tätigkeit beruht und nimmt zur Begründung Bezug auf D1-4, D6 und D7 (siehe Punkt V.2).

Wie nachstehend dargelegt beruht der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 13 auf erforderlicher Tätigkeit gegenüber dem vom Prüfer zitierten Stand der Technik.

Der Prüfer führt aus, daß D1 die Gewebeverteilung und die Regulation der Genexpression des GnRH-Rezeptors in verschiedenen Zellen des zentralen Nervensystems (ZNS), Gehirns und verschiedener Tumorzellen aus unterschiedlichen Organismen beschreibt. Diese Analyse von D1 ist zu ungenau. D1 beschreibt die Expression von GnRH-Rezeptor mRNA im ZNS der Ratte. Daten von Ratten-Rezeptoren können bekannterweise nicht automatisch auf humane Rezeptoren übertragen werden. So sind z.B. auf Ratten-Gliazellen funktionelle GABA-Rezeptoren bekannt, die auf humanen Glioma-Zelllinien aber nicht vorhanden sind (Brismar T., Physiology of Transformed Glia Cells, Glia 15: 231-243, 1995). Dies wird in D1 auch ganz deutlich, da im nächsten

Satz aufgezählt wird, in welchen Geweben GnRH Rezeptor mRNA beim Menschen exprimiert wird. Das ZNS ist nicht erwähnt.

D2 beschreibt die Charakterisierung und Lokalisation von GnRH-Rezeptoren im ZNS von Ratten mittels eines Radio-Liganden-Assays. Dies ist zwar korrekt, doch da Unterschiede zwischen der Funktion und der Lokalisation von Ratten- und dazu homologen humanen Rezeptoren bekannt sind, können Ergebnisse von Ratten nicht automatisch auf humane Rezeptoren übertragen werden und sind somit auch nicht naheliegend für den Gegenstand der Ansprüche 1-13 (siehe vorstehende Ausführungen zu D1).

Der Prüfer führt aus, daß in D3 Fluoreszenz-markierte anti-GnRH-Antikörper zur Detektion von GnRH-Rezeptoren auf Hirn- und Tumorzellen beschrieben sind. Dies ist nicht korrekt, da D3 GnRH-Rezeptoren auf Adenohypophysen-abgeleiteten Tumorzellen beschreibt. Da die Adenohypophyse anatomisch ein Teil des endokrinen Systems und nicht des Gehirns ist, sind die in D3 beschriebenen Zellen keine Gehirnzellen (siehe auch vorstehend 2.1).

Der Prüfer legt dar, daß D4 die Bindung eines GnRH-Antagonisten an den GnRH-Rezeptor einer malignen Hypophysenzelle beschreibt. Es handelt sich in D4 jedoch um Gewebe bzw. um eine Zellkultur eines benignen Hypophysenadenoms (siehe D4, Seite 2333 unter "Methods: Pituitary tissue culture and perfusion methods"). Die Bindung eines GnRH-Antagonisten an den GnRH-Rezeptor einer malignen Zelle eines Gehirn-, Nervensystem- oder Hirnhauttumors wird in D4 nicht beschrieben.

D6 offenbart lt. Bescheid das Vorliegen von GnRH-Rezeptor mRNA in unterschiedlichen Gewebetypen, wie z.B. des Gehirns und davon abgeleiteter Tumorzellen. In D6 (Seite 66, linke Spalte, erster Absatz) wird jedoch lediglich von "cancer cells originating from (...), pituitary (...)" [32-36]" gesprochen. In den in D6 angegebenen Literaturreferenzen 32-36 findet sich jedoch kein Beleg für "cancer cells from the pituitary" (siehe Titel der Referenzen 32-36 auf Seite 69 des Dokuments D6). Demzufolge handelt es sich in D6 nicht um GnRH mRNA in vom Gehirn abgeleiteten Tumorzellen, sondern um GnRH mRNA in Hypophysenadenomen, die vom endokrinen System abgeleitet sind (siehe 2.1).

D7 beschreibt den zytotoxischen Effekt eines polyklonalen anti-GnRH-Rezeptor-Antikörperserums auf eine Eierstock-Krebszelllinie und seine Verwendung zur therapeutischen Behandlung von Eierstock- und Gebärmutter-Noplasien. Die Verwendung von Antiserum bei Tumoren des Gehirns und des Nervensystems wird in D7 nicht beschrieben.

Der vom Prüfer zitierte Stand der Technik D1-D4, D6 und D7 beschreibt andere Systeme (Ursprung im Rachendach, endokrines System, benigne Tumoren, Anwendung bei Ratten) als das in der Anmeldung beanspruchte System (neuraler Ursprung, Nervensystem, maligne Tumoren, Anwendung beim Menschen). Da

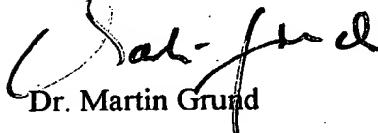
sich zusätzlich die GnRH-Rezeptoren auf Gehirntumoren und Hypophysenadenomen unterscheiden, ist es für den Fachmann nicht naheliegend, durch Kombinieren des Standes der Technik der genannten Dokumente zum Gegenstand der Ansprüche 1-13 zu kommen. Aus diesem Grund beruhen Anspruch 1 und die davon abhängigen Ansprüche auf erfinderischer Tätigkeit.

3.) Regel 5.1a) ii) PCT

Entgegen der im Bescheid geäußerten Auffassung des Prüfers sind die Dokumente D1 (Kakar, S.S. et al., Seite 18, Zeile 6), D3 (Karande, A.A et al., Seite 18, Zeile 6) und D6 (Leung, P.C.K. et al., Seite 18, Zeile 7) bereits in der PCT-Anmeldung erwähnt.

- 4.) Es wird aus vorstehenden Gründen beantragt, daß die vom Prüfer im ersten schriftlichen Bescheid unter Punkt V gemachten Ausführungen bezüglich Neuheit und erfinderischer Tätigkeit nicht in den internationalen vorläufigen Prüfungsbescheid aufgenommen wurden.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Martin Grund

Anlage:

geänderte Ansprüche 1-13, dreifach  
Treip, C.S., A colour Atlas of Neuropathology, Wolfe Medical Publications Ltd, 1978,  
Seite 192-193

Bloom, W. und Fawcett, D.W., 'A Textbook of Histology, Eds. W.B. Saunders  
Company, USA, 1975, Seite 503

größte Ansprüche

## PATENTANSPRÜCHE

5

1. Verfahren zur Erkennung und Bestimmung von GnRH-Rezeptoren auf Tumorzellen ausgehend vom Hirn und/oder Nervensystem und/oder Hirnhäuten und/oder vom Kaposi Sarkom, umfassend das Kontaktieren genannter Zellen mit einem Ligand für einen GnRH-Rezeptor, und Bestimmen, ob eine Bindung stattgefunden hat.
- 10 2. Eine Methode nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Ligand ein Antikörper ist.
- 15 3. Methode nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der genannte Ligand markiert ist.
4. Methode nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der gebundene Ligand bestimmt wird mit markiertem Anti-Ligand, vorzugsweise einem Antikörper.
- 20 5. Verfahren zur Erkennung und Bestimmung von GnRH-Rezeptoren auf entarteten Zellen eines Tumors ausgehend vom Hirn und/oder Nervensystem und/oder den Hirnhäuten, umfassend:
  - a) Homogenisieren von peroperativ gesammeltem Tumorgewebe,
  - b) Abtrennen der Membranfraktion,
  - c) Bestimmen der Proteinkonzentration in der Membranfraktion von b) und
  - d) Bestimmen der GnRH-Rezeptorkonzentration in der Membranfraktion von b) zur Diagnose der genannten Tumoren.
- 30 6. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Gewebe von einem Glioblastoma multiforme, Medulloblastom, Pinealom, Neuroblastom, Craniopharyngiom, Meningeom, Chordom, Ewing-Sarkom, malignes Melanom oder Kaposi-Sarkom stammt.

7. Diagnostik-Kit zum Ausführen einer Methode nach Anspruch 1 bis 6, umfassend einen Liganden für einen GnRH-Rezeptor.
- 5 8. Diagnostik-Kit nach Anspruch 7 zum Nachweis von GnRH-Rezeptoren zur immunhistologischen Diagnostik, zur Therapieüberwachung, Nachsorge, zur Rezidivfrüherkennung und zur Früherkennung von Tumoren ausgehend vom Hirn und/oder Nervensystem und/oder den Hirnhäuten, umfassend entweder einen GnRH-Agonisten oder einen mono- oder polyklonalen Antikörper gegen GnRH-Rezeptoren, oder einen 10 oder mehrere spezifische Primer gegen GnRH-Rezeptoren, z.B. zur Amplifizierung der DNA eines GnRH-Rezeptors in einer Reverse-Transkriptase-Polymerase-kettenreaktion (RT-PCR).
9. Diagnostik-Kit nach Anspruch 3, umfassend die Verwendung des Verfahrens nach Anspruch 7 oder 8.
10. Verwendung von GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten zur Herstellung eines 15 Arzneimittels zur Behandlung eines Tumors ausgehend vom Hirn und/oder Nervensystem und/oder den Hirnhäuten und/oder zur Behandlung eines Kaposi-Sarkoms.
11. Verwendung von GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten zur Herstellung eines 20 Arzneimittels zur Behandlung eines Glioblastoma multiforme, Medulloblastoms, Pinealoms, Neuroblastoms, Craniopharyngeoms, Meningeoms, Chordoms, Ewing Sarkoms, malignen Melanoms oder Kaposi-Sarkoms.
12. Ein Konjugat von einem GnRH-Agonisten oder -Antagonisten mit Melatonin oder mit 25 einem Melatonin-Analog.
13. Ein Konjugat von einem GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten mit einer zytotoxischen Substanz.  
→ Verwendung nach Anspruch 10, wobei GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten mit einer zytotoxischen Substanz verwendet werden.

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM  
GEBIET DES PATENTWESENS**

Express Mail Label No.  
EL299775628US

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

VOSSIUS, Volker  
Holbeinstrasse 5  
D-81679 München  
ALLEMAGNE

**DR. VOLKER VOSSIUS  
EINGEGANGEN  
01. Okt. 1999**

**FRIST  
BEARB:**

**PCT**

**MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG  
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNGSBERICHTS**

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum  
(Tag/Monat/Jahr)

**30.09.99**

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  
**159-1 PCT**

**WICHTIGE MITTEILUNG**

Internationales Aktenzeichen  
**PCT/DE98/01902**

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)  
**03/07/1998**

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)  
**04/07/1997**

Anmelder  
**VAN GROENINGHEN, Johannes, Christianus**

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

**4. ERINNERUNG**

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt  
D-80298 München  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Houyez-Stevens, M

Tel. +49 89 2399-8163



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>159-1 PCT</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/DE98/01902</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>03/07/1998</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) <b>04/07/1997</b>
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>G01N33/53</b>		
Anmelder <b>VAN GROENINGHEN, Johannes, Christianus</b>		
<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 9 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.</p>		
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>I    <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts</li><li>II   <input type="checkbox"/> Priorität</li><li>III   <input checked="" type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</li><li>IV   <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</li><li>V    <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</li><li>VI   <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen</li><li>VII   <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</li><li>VIII   <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</li></ul>		

Datum der Einreichung des Antrags <b>02/02/1999</b>	Datum der Fertigstellung dieses Berichts <b>30.09.99</b>
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Montrone, M Tel. Nr. +49 89 2399 8711



**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE98/01902

**I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

**Beschreibung, Seiten:**

1-27                    ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-13                    eingegangen am                    06/09/1999 mit Schreiben vom            06/09/1999

**Zeichnungen, Blätter:**

1/3-3/3                ursprüngliche Fassung

**2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:**

- Beschreibung,                Seiten:  
 Ansprüche,                Nr.:  
 Zeichnungen,                Blatt:

3.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

**4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:**

**III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erforderlicher Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- die gesamte internationale Anmeldung.  
 Ansprüche Nr. 10,11,13.

Begründung:

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE98/01902

- Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 10, 11 und 13 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):  
**siehe Beiblatt**
- Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 4-6, 10-13 Nein: Ansprüche 1-3, 7-9
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche Nein: Ansprüche 1-13
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-9, 12 Nein: Ansprüche

### 2. Unterlagen und Erklärungen

**siehe Beiblatt**

## VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

**siehe Beiblatt**

## VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

**siehe Beiblatt**

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: "Chemical Abstracts, Mol. Androl., Bd. 8, 1996, Seiten 95-125"
- D2: "Abstract, Medline, Synapse, Bd. 1, 1987, Seiten 567-71"
- D3: "Abstract, Medline, Mol. Cell Endocrinol., Bd. 114, 1995, Seiten 51-56"
- D4: "Abstract BIOSIS, J. Clin. Invest., Bd. 93, 1994, Seite 2332-2339"
- D5: "WO-A-9009799"
- D6: "Biological Signals, Bd. 5, 1996, Seiten 63-69"
- D7: "Abstract, Medline, Cancer Lett., Bd. 81, 1994, Seiten 177-184"

Die Dokumente D2, D3, D6 und D7 sind im internationalen Recherchenbericht nicht angegeben. Kopien dieser Dokumente wurden der Anmelderin bereits übermittelt.

**Punkt III:**

Die Ansprüche 10, 11 und 13 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34 4) (a) (i) PCT).

**Punkt V:**

1. Anspruch 1 bezieht sich auf ein Verfahren zur Erkennung und Bestimmung von GnRH-Rezeptoren auf Tumorzellen ausgehend vom Hirn und/oder Nervensystem und/oder Hirnhäuten und/oder Kaposi Sarkom, umfassend das Kontaktieren genannter Zellen mit einem Ligand für einen GnRH-Rezeptor und Bestimmen, ob eine Bindung stattgefunden hat.
  - 1.1 Abstract BIOSIS, J. Clin. Invest., Bd. 93, 1994, Seite 2332-2339 (D4) beschreibt die Bestimmung und Charakterisierung von GnRH-Rezeptoren auf benignen Tumorzellen der Hypophyse mittels des GnRH-Antagonisten "Antide" (siehe Zusammenfassung). D4 beschreibt somit ein Verfahren, das alle technischen Merkmale besitzt, um ohne eine Änderung den Zweck von Anspruch 1 zu erfüllen. Darüberhinaus beschreibt es eine medizinische Verwendung dieses Verfahrens. D4

wird daher als neuheitsschädlich für den Gegenstand von Anspruch 1 und 7 bis 9 erachtet, der somit die Anforderungen von Artikel 33(2) PCT nicht erfüllt.

D2 beschreibt die Charakterisierung und Lokalisation von GnRH-Rezeptoren im Gewebe des ZNS von Ratten mittels eines Radio-Liganden-Assays (siehe Zusammenfassung). Analog zu Dokument D4 beschreibt es somit ein Verfahren, das alle technischen Merkmale besitzt, um ohne eine Änderung den Zweck von Anspruch 1 zu erfüllen. Es wird daher als neuheitsschädlich für den Gegenstand von Anspruch 1, 3 und 7 bis 9 erachtet, der somit die Anforderungen von Artikel 33(2) PCT nicht erfüllt.

D3 offenbart Fluoreszenz-markierte anti GnRH-Rezeptor Antikörper zur Detektion von GnRH-Rezeptoren auf Hypophysen- und Tumorzellen (siehe Zusammenfassung). Da der Antikörper durch seine spezifische Bindung an den GnRH-Rezeptor im Sinne eines "Liganden" nach Anspruch 1 verwendet wird und darüberhinaus eine medizinische Verwendung hat, wird D3 aus analogen Gründen zu D2 und D4 als neuheitsschädlich für den Gegenstand von Anspruch 1 bis 3 und 7 bis 9 erachtet, der somit die Anforderungen von Artikel 33(2) PCT nicht erfüllt.

Der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 3 und 7 bis 9 ist somit nicht neu und erfüllt daher die Erfordernisse von Artikel 33(2) PCT nicht.

- 1.2 Dagegen ist der Gegenstand der Ansprüche 4 bis 6 und 10 bis 13 aus keinem der verfügbaren Stand der Technik Dokumente bekannt und wird somit als neu erachtet. Der Gegenstand dieser Ansprüche erfüllt somit die Erfordernisse von Artikel 33(2) PCT.
2. Allerdings scheint der Gegenstand von Anspruch 4 bis 6 und 10 bis 13 nicht auf einer erforderlichen Tätigkeit zu beruhen.

D1 beschreibt die Gewebeverteilung und die Regulation der Genexpression des GnRH-Rezeptors in verschiedenen Zellen des Zentralen Nevensystems (ZNS), Gehirns und verschiedener Tumorzellen aus unterschiedlichen Organismen (siehe Zusammenfassung).

D5 beschreibt Konjugate von GnRH-Agonisten und -Antagonisten mit Toxinen und deren Verwendung zur Zerstörung von Zellen der vorderen Hypophysendrüse bzw. zur Behandlung Gonadotropin abhängiger Erkrankungen (siehe Zusammenfassung und Seite 18, Zeile 17 bzw. Abb. 5).

D6 offenbart das Vorliegen von GnRH-Rezeptoren mRNA in unterschiedlichen Gewebetypen und davon abgeleiteter Tumorzellen. Hirngewebe wird dabei explizit genannt (siehe Zusammenfassung, Seite 66, linke Spalte, erster Absatz).

D7 beschreibt den zytotoxischen Effekt eines anti GnRH-Rezeptor polyklonalen Antikörper Serums auf eine Eierstock Krebszelllinie und seine Verwendung zur therapeutischen Behandlung von Eierstock- und Gebärmutter Neoplasien (siehe Zusammenfassung).

Der nächste Stand der Technik ergibt sich aus D4. Dieses Dokument offenbart bereits die Bindung eines GnRH-Antagonisten an den GnRH-Rezeptor eines Hypophysentumors. Der Gegenstand von Anspruch 4 unterscheidet sich durch die Verwendung eines markierten Anti-Liganden, vorzugsweise eines Antikörpers, zum Nachweis von GnRH-Rezeptoren auf Tumorzellen, die von Hirn oder anderen ZNS Geweben abgeleitet sind. Dieser Unterschied resultiert in einem GnRH-Rezeptor Nachweis durch ein immunologisches Sandwichverfahren, statt eines direkten immunologischen Nachweisverfahrens. Das sich der Stand der Technik und der Gegenstand von Anspruch 4 zusätzlich darin unterscheiden, daß der Nachweis auf unterschiedlichen Tumorzelltypen erfolgt spielt bei der Analyse der erforderlichen Tätigkeit keine Rolle, da hier nur das Verfahren an sich betrachtet wird (siehe auch Punkt 1.1, oben).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es somit einen alternativen GnRH-Rezeptor Nachweis zu finden.

Immunologische Sandwichverfahren stellen allerdings allgemein bekannte alternative Nachweisverfahren dar. Ihre Verwendung kann somit nicht als Nachweis für das Vorliegen einer erforderlichen Tätigkeit anerkannt werden.

Der Gegenstand der Ansprüche 5 und 6 beschreibt ein Standardverfahren bzw. verschiedene Tumorzelllinien, die allerdings kein Merkmal enthalten, das in

Kombination mit dem Gegenstand von Anspruch 1 diesen erfunderisch gegenüber dem zitierten Stand der Technik erscheinen lassen.

Der Gegenstand der Ansprüche 10, 11 bezieht sich auf eine zweite medizinische Verwendung von GnRH-Agonisten und Antagonisten in der Behandlung eines Tumors ausgehend von Hirn und/oder Nervensystem und/oder Hirnhäuten und/oder Behandlung eines Kaposi-Sarkoms.

Als nächster Stand der Technik wird D6 erachtet. Dieses Dokument offenbart das Vorliegen von GnRH-Rezeptor mRNA in unterschiedlichen Gewebetypen und davon abgeleiteter Tumorzellen. Hirngewebe wird dabei explizit genannt (siehe Zusammenfassung). Darüberhinaus wird erwähnt, daß GnRH-Rezeptoren auf verschiedensten Tumorzelltypen gefunden wurden, unter anderem auch auf Hypophysentumorzellen und das GnRH-Analoga die Proliferation dieser Zellen *in vitro* hemmen können (siehe Seite 66, linke Spalte, erster Absatz). Der Gegenstand von Anspruch 10 und 11 unterscheidet sich davon, indem die oben genannten GnRH-Analoga zur Behandlung von Tumorzellen, die sich von Hirn, ZNS und Hirnhäuten ableiten lassen, eingesetzt werden. Dies bedeutet, daß ein bekannter Therapieansatz zur Behandlung weiterer Hirntumore eingesetzt wird.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es somit einen Ansatz zur Behandlung von Hirn-, ZNS- und Hirnhauttumoren zu entwickeln.

Allerdings ist aus dem Stand der Technik bekannt, daß neben der Hypophyse weitere Zelltypen des Gehirns bzw. des ZNS GnRH-Rezeptoren exprimieren und auf ihrer Oberfläche präsentieren (siehe D1, D2). Aus diesem Grund war es für den Fachmann naheliegend den Gegenstand von D6 mit D1 oder D2 zu kombinieren, um die oben genannte Aufgabe zu lösen.

Der Gegenstand von Anspruch 12 und 13 wird durch D5 nahegelegt, da dort Konjugate von GnRH-Agonisten und -Antagonisten mit Toxinen und deren Verwendung zur Zerstörung von Zellen der Hypophyse bereits erwähnt sind (siehe Zusammenfassung und Seite 18, Zeile 17 bzw. Abb. 5). Des weiteren zeigen Anti-GnHR-Rezeptor Antikörper eine Wachstumshemmende bzw. zytotoxische Wirkung bei Zellen des Endometriums und einer Eierstock Krebszelllinie (OVCAR-3), deren Wachstum GnRH abhängig ist (D7).

Der Gegenstand der Ansprüche 4 bis 6 und 10 bis 13 beruht daher nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit und erfüllt somit die Voraussetzungen von Artikel 33(3) PCT nicht.

3. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 10, 11 und 13 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

**Punkt VII:**

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der im Dokument D2 offenbare einschlägige Stand der Technik noch dieses Dokument angegeben.

**Punkt VIII:**

1. Die Ansprüche 10 und 11 wurden zwar als getrennte, unabhängige Ansprüche abgefaßt, sie scheinen sich aber tatsächlich auf ein und denselben Gegenstand zu beziehen und unterscheiden sich voneinander offensichtlich nur durch voneinander abweichende Definitionen des Gegenstandes, für den Schutz begehrte wird. Somit sind die Ansprüche nicht knapp gefaßt. Ferner mangelt es den Ansprüchen insgesamt an Klarheit, da es aufgrund der Vielzahl unabhängiger Ansprüche schwierig, wenn nicht unmöglich ist, den Gegenstand des Schutzbegehrens zu ermitteln, und damit Dritten die Feststellung des Schutzmfangs in unzumutbarer Weise erschwert wird.

Aus diesem Grund erfüllen die Ansprüche 10 und 11 nicht die Erfordernisse des Artikels 6 PCT.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE98/01902

2. Der Begriff "Kaposi-Sarkom" aus Anspruch 6 wird bereits im Oberbegriff von Anspruch 1 genannt. Diese Überlappung des Schutzmfangs führt zu Unklarheiten, entgegen den Anforderungen von Artikel 6 PCT. Dasselbe gilt für den Gegenstand von Anspruch 11 und 10, da auch hier der Begriff "Kaposi-Sarkom" in beiden Ansprüchen auftaucht.
3. Darüberhinaus ist der Gegenstand von Anspruch 9 unklar, da verschiedene Anspruchskategorien verwendet werden (Artikel 6 PCT).

**VERtrag über die internationale Zusammenarbeit  
auf dem Gebiet des Patentwesens**

**PCT**

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>159-1 PCT</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/DE 98/ 01902</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>03/07/1998</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>04/07/1997</b>
Anmelder		
<b>VAN GROENINGHEN, Johannes, Christianus</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1.  **Bestimmte Ansprüche haben sich als nichtrecherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).
2.  **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).
3.  In der internationalen Anmeldung ist ein **Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt,
  - das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.
  - das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde,
    - dem jedoch keine Erklärung beigelegt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.
  - das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.
4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**
  - wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
  - wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt.

**VERFAHREN ZUR BESTIMMUNG VON GNRH-REZEPTOREN**

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**
  - wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
  - wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:
 

Abb. Nr. \_\_\_\_\_

  - wie vom Anmelder vorgeschlagen
  - weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
  - weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

keine der Abb.

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01902

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 G01N33/574 G01N33/566 G01N33/74

A61K38/25

A61K38/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 G01N A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BIOLOGICAL ABSTRACTS, Philadelphia, PA, USA abstract no. PREV199497360906, siehe Zusammenfassung XP002090711 & J.M. ALEXANDER ET AL.: "Gonadotropin-releasing hormone receptor mRNA expression by human pituitary tumors in vitro." JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, Bd. 93, Nr. 6, 1994, Seiten 2332-2339, Boston MA USA ---	1
X	WO 90 09799 A (COLORADO STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION) 7. September 1990 siehe Ansprüche 1,11 ---	13
	-/-	

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25. Januar 1999

09/02/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bohemen, C

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01902

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 23,  3. Juni 1996  Columbus, Ohio, US;  abstract no. 307632,  XP002090712  siehe Zusammenfassung  &amp; S.S. KAKAR ET AL.: "Gonadotropin  releasing hormone (GnRH) receptor:  molecular cloning, tissue distribution and  regulation of gene expression in  pituitary, brain and tumor."  MOLECULAR ANDROLOGY,  Bd. 8, Nr. 1, 1996, Seiten 95–125,  Birmingham AL USA  -----</p>	1-13
T	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 129,  Columbus, Ohio, US;  abstract no. 311053,  XP002090713  siehe Zusammenfassung  &amp; J.C. VAN GROENINGHEN ET AL.: "Effects  of luteinizing hormone-releasing hormone  on nervous system tumors"  LANCET,  Bd. 352, Nr. 9125, 1. August 1998, Seiten  372–373,  London UK  -----</p>	1-13

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 98/01902

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9009799	A 07-09-1990	AU 5186090	A	26-09-1990
		US 5631229	A	20-05-1997
		US 5492893	A	20-02-1996
		US 5488036	A	30-01-1996
		US 5786457	A	28-07-1998
		US 5707964	A	13-01-1998
		US 5378688	A	03-01-1995

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**